

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 25 日現在

機関番号：74329

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21500688

研究課題名（和文） 運動による内臓脂肪減少に伴う血中アディポサイトカインの変化の意義に関する検討

研究課題名（英文） Changes in adipocytokine levels following decrease in visceral fat caused by exercise.

研究代表者

川合 ゆかり (KAWAI YUKARI)

(財) ルイ・パストゥール医学研究センター・基礎研究部・室長

研究者番号：80530253

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、メタボリックシンドローム予防・改善のための運動トレーニングにより、十分な内臓脂肪減少が得られた際の各種アディポサイトカインの変化と、それらの動脈硬化、糖尿病発症予防への関与を明らかにすることであった。16週間の運動により対象者の内臓脂肪面積は有意に減少し、血中のアディポネクチン、レプチン、レジスチン、ビスファチン、レチノール結合蛋白4 (RBP4)、腫瘍壊死因子- α (TNF- α) はいずれも有意に改善した。この中で、血中アディポネクチンの変化のみが内臓脂肪面積の変化、および TNF- α の変化と有意な負の相関関係を示した。以上より、運動による内臓脂肪量減少が内臓脂肪組織の慢性炎症改善をもたらした結果 TNF- α の産生が減少し、抗動脈硬化・抗糖尿病因子のアディポネクチンの増加が認められた可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）： The present study aimed to elucidate changes in various adipocytokines in response to sufficient decrease in visceral fat achieved following exercise training for preventing or improving metabolic syndrome, as well as the roles of these adipocytokines in the prevention of atherosclerosis and diabetes. After 16 weeks of exercise, the visceral fat area of subjects decreased significantly and significant improvements were seen in serum levels of adiponectin (Ad), leptin resistin, visfatin, retinol binding protein 4 (RBP4), and tumor necrosis factor- α (TNF- α). Among these factors, only changes in serum Ad levels had significantly negative correlations with changes in visceral fat area and TNF- α . These findings suggest that improvement of chronic inflammation of visceral fat tissue resulting from the decrease in visceral fat volume caused by exercise leads to decreased TNF- α production as well as increases in Ad, an anti-atherogenic and anti-diabetic factor.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	500,000	150,000	650,000
2010年度	600,050	180,000	780,050
2011年度	1,500,046	450,000	1,950,046
年度			
年度			
総計	2,600,096	780,000	3,380,096

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：健康・スポーツ科学・応用健康科学

キーワード：運動・身体活動・アディポサイトカイン・内臓脂肪・動脈硬化

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

【研究開始当初の背景】

メタボリックシンドロームにおける内臓脂肪蓄積と動脈硬化発症を直接結びつけるものとして、脂肪組織において合成され、分泌される様々な生理活性物質（アディポサイトカイン）の分泌異常がある。この中で、内臓脂肪過剰蓄積時に分泌が低下するアディポネクチンは、動脈硬化や糖尿病の発症予防因子として注目されているが、アディポネクチン分泌に対する運動の影響に関しては未だ統一した見解が得られていない。また最近ではレジスタチン、ビスファチン、レチノール結合蛋白4（RBP4）など、多彩なアディポサイトカインの血中濃度が広く測定されるようになり、インスリン抵抗性や糖尿病との関係が報告されている。しかし、これらのアディポサイトカインと運動との関係についての報告も極めて限られており、運動による動脈硬化予防の機序として、これらの多彩なアディポサイトカインがどのように関与しているかについては全く不明である。運動は内臓脂肪を減少させる効果的な手段であり、運動の抗動脈硬化作用の一部がこれらのアディポサイトカインを介したものである可能性が十分考えられる。

【研究の目的】

本研究では、運動習慣を続けて内臓脂肪を減少させた際に、血中のアディポサイトカインがどのように変化するか、さらには動脈硬化度を反映する指標である脈波伝播速度（pulse wave velocity：PWV）、また2型糖尿病の発症と密接に関連するインスリン抵抗性を反映する指標として HOMA-R など、動脈硬化・糖尿病の代替エンドポイント（surrogate endpoint）に対し、各アディポサイトカインがどのように関与するかについて検討を行うことを目的とした。

【研究 I】内臓脂肪を効果的に減少させる運動プログラムの構築

体脂肪を減少させるのに効果の高い運動として有酸素運動の効用が以前より認められているが、最近レジスタンス運動後に有酸素運動を行うことで、体脂肪減少効果がより高まることが報告された。このことを考慮して安全かつ脂肪利用の高まるような基本運動プログラムを確立した。さらに体脂肪の減少には、運動施設における定期的な運動だけでなく、日常生活における身体活動量を増やすことが非常に効果的である。この2つを合わせた運動プログラムを確立し検証をおこなった。

①運動施設における基本運動プログラムの確立及び検証

運動施設における定期的な基本運動プログラムを図1に示す。この運動プログラムを週に2回以上16週間フィットネスクラブにて実施することで、体組成および内臓脂肪の減少を検証した。検証のための対象者はメタボリックシンドローム及びその予備群である男性12名とした（表1）。身長、腹囲計測を実施、体組成項目はInbody730（Biospace社製）、内臓脂肪面積をCTにて測定した。

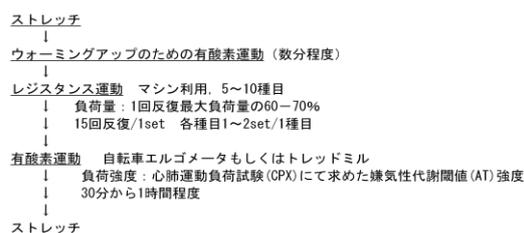


図1 基本運動プログラム

表1 対象者の身体特性

対象者数	12
年齢 (歳)	45.9 ± 8.6
身長 (cm)	172.8 ± 4.5
体重 (kg)	80.6 ± 5.5
BMI	27.0 ± 1.8
体脂肪率 (%)	26.2 ± 4.6
腹囲 (cm)	93.9 ± 6.2
内臓脂肪面積 (cm ²)	114.9 ± 33.1
mean ± SD	

表2に運動トレーニング前後の体組成および内臓脂肪面積の変化を示した。この結果から、今回構築した16週間に及ぶ運動プログラム前後において、体重は平均-5.9kg、体脂肪率は平均-4.3%、腹囲は平均-8.2cm、VFAは平均-32.7cm²（-30%）と体組成及び内臓脂肪面積すべてにおいて有意な改善が認められた。このことから今回構築した運動プログラムは内臓脂肪を減少させる有効なプログラムであることが確認された。

表2 運動トレーニング前後の体組成及び内臓脂肪面積の変化

	プログラム前	プログラム後	p値
体重 (kg)	80.6 ± 5.5	74.7 ± 6.4	<0.01
体脂肪率 (%)	26.2 ± 4.6	21.9 ± 4.9	<0.01
腹囲 (cm)	93.9 ± 6.2	85.8 ± 8.0	<0.01
内臓脂肪面積 (cm ²)	114.9 ± 35.6	82.2 ± 38.8	<0.01

mean ± SD

②日常生活における身体活動量の増加を促す指導法に関する検討

体脂肪の減少には、運動施設における定期的な運動だけでなく日常生活における身体活動量を増やすことが非常に効果的である。そのためには対象者自身が日々の活動量を客観的に把握することが重要である。対象者に3軸加速度センサーを用いた身体活動計（アクティマーカー：パナソニック電工）を装着させ、1週間あたりの3METs以上の身体活動量のデータを得た。この個々の活動量を対象者に把握させることを生活指導に用いた。この方法によって身体活動量が増加するか否かを確認するため検証をおこなった。

検証を行う対象者はメタボリックシンドローム及びその予備群男性10名とした。平均年齢48.4±6.5歳、身長170.8±6.2cm、体重78.8±5.4kg、体脂肪率27.8±4.6%、腹囲94.6±5.2cmであった。3METs以上の身体活動量は運動トレーニング前後で22.1±10.2から29.2±8.9METsと平均7METsの有意な増加を示した(p<0.01)。この結果から身体活動量計を用いて、対象者自身の日々の活動量を客観的に把握させることは身体活動量の増加を促す手段として有効であることが明らかとなった。

以上の結果から、今回構築した運動施設における基本運動プログラムと日常生活における身体活動量の増加を促す指導法を併用する運動プログラムが、内臓脂肪を効果的に減少させるプログラムとして有効であることが確認された。

【研究Ⅱ】 確立した運動プログラムを用いた介入試験の実施

研究Ⅰで確立した運動プログラムが内臓脂肪を減少させるために有効であることが確認されたので、この運動プログラムを用いて介入試験を行った。

対象者はメタボリックシンドロームおよびその予備群に該当する男性41名で、そのうち31名を運動トレーニング群、10名をコントロール群とした。図2に運動プログラムおよび検査プロトコルを示した。運動トレーニング群には前述の運動プログラムに従い、週に2回以上フィットネスクラブでの運動トレーニングの実施、加えて日常生活での身体活動を増やすことを16週間継続させた。各測定および採血は運動プログラム開始前と運動プログラム終了後に実施した。コントロール群は運動トレーニング群と同様の検査のみを実施した。評価項目は血圧、腹囲計測、体組成はInbody730（Biospace社製）、内臓脂肪面積をCTにて測定した。採取した血液は常法により血清分離を行い検査に供した。血液生化学項目を日立クリニカルアナライザーM40（積水メディカル株）にて測定

した。血中アディポサイトカインとして総アディポネクチン(Total-Ad)、高分子量アディポネクチン(HMW-Ad)、レプチン、レジスタチン、ビスファチン、レチノール結合蛋白(RBP4)、炎症性サイトカインとしてTNF-αをELISA、CRP、IL-6をCLEIAにて測定した。動脈硬化のサロゲートマーカーとしてPWVをオムロンコーリン社製FORMにて、インスリン抵抗性の指標として血清インスリン値、血糖値よりHOMA-Rを算出した。

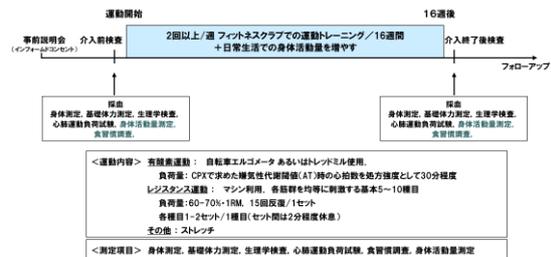


図2 運動プログラムおよび検査プロトコル

【研究成果】

対象者の身体特性を表3に示す。運動トレーニング群、コントロール群の間で身体特性に有意差は認められなかった。

表3 対象者の身体特性

	運動トレーニング群	コントロール群
対象者数	31	10
年齢 (歳)	45.4 ± 7.1	45.4 ± 6.9
身長 (cm)	171.9 ± 5.6	170.8 ± 6.6
体重 (kg)	81.1 ± 7.7	76.9 ± 7.7
BMI	27.5 ± 2.7	26.3 ± 1.8
体脂肪率 (%)	27.9 ± 5.1	27.2 ± 3.6
腹囲 (cm)	95.2 ± 6.5	94.0 ± 5.5

mean ± SD

(1) 運動プログラム実施による体組成および各パラメータの変化

体組成及び各パラメータの変化を表4に示した。なお運動トレーニング群およびコントロール群のプログラム前値間には有意差は認められなかった。運動トレーニング群において体重は平均-6.0kg、腹囲は平均-6.8cm、内臓脂肪面積(VFA)は平均-31.8cm²(-29%)と各々有意な減少が認められ、MetSの診断基準項目のうちHDL-Cを除いて有意な改善が認められた。インスリン抵抗性の指標であるHOMA-Rも有意な改善が認められた。しかし動脈硬化度の指標として用いたPWVは運動プログラム前後で両群ともに変化は認められなかった。

運動トレーニング群は運動プログラム後に3METs以上の身体活動量の有意な増加を認め、運動耐容能の指標であるPeak Vo₂も運動プログラム後に有意な増加が認められ

た。

なお、コントロール群は運動プログラム前後ですべての項目について有意差は認められなかった。

表4 運動プログラム前後の体組成および各パラメータの変化

	運動トレーニング群			コントロール群		
	プログラム前	プログラム後	p値	プログラム前	プログラム後	p値
体重 (kg)	81.1 ± 7.7	75.0 ± 7.3	<0.01	76.9 ± 7.7	77.4 ± 7.4	NS
体脂肪率 (%)	27.9 ± 5.1	23.5 ± 5.5	<0.01	27.2 ± 3.6	27.8 ± 3.3	NS
収縮期血圧 (mmHg)	128 ± 12	123 ± 11	<0.01	125 ± 14	127 ± 17	NS
拡張期血圧 (mmHg)	80 ± 9	75 ± 9	<0.01	78 ± 7	79 ± 9	NS
腹囲 (cm)	95.2 ± 6.5	88.4 ± 7.5	<0.01	94.0 ± 5.5	94.1 ± 3.6	NS
内臓脂肪面積 (cm ²)	108 ± 35	76 ± 31	<0.01	101 ± 37	115 ± 51	0.10
空腹時血糖値 (mg/dl)	89 ± 14	84 ± 10	<0.01	80 ± 7	83 ± 7	NS
TG (mg/dl)	170 ± 112	103 ± 49	<0.01	130 ± 45	135 ± 61	NS
HDL-C (mg/dl)	48.6 ± 11.3	50.6 ± 11.6	0.10	53.0 ± 10.2	52.9 ± 12.2	NS
HOMA-R	1.69 ± 0.81	1.28 ± 0.68	<0.01	1.56 ± 0.63	1.95 ± 1.13	NS
PWV (cm/sec)	1297 ± 164	1292 ± 164	NS	1367 ± 272	1419 ± 299	NS
身体活動量 (Exw)	23.4 ± 8.9	33.0 ± 10.9	<0.01	23.4 ± 10.2	24.0 ± 13.7	NS
Peak VO ₂ (ml/min/kg)	29.0 ± 8.2	32.2 ± 7.4	<0.01	29.0 ± 4.6	27.0 ± 4.9	NS

mean ± SD

(2) 運動プログラム実施による血中アディポサイトカインおよび炎症性サイトカインの変化

血中アディポサイトカイン、炎症性サイトカインの変化を表5に示した。Total-Adは運動プログラム前後で平均17%、HMW-Adも平均26%の有意な増加を認めた。レプチンは平均-46%、レジスチンは平均-12%、ビスファチンは平均-23%、RBP4は平均-9%の有意な減少を示し、炎症性サイトカインであるCRPは平均-11%、TNF-αは平均-21%の有意な減少、IL-6も平均-11%と減少傾向が認められた。なおコントロール群は運動プログラム前後での有意差は認められなかった。

表5 運動プログラム前後の血中アディポサイトカイン及び炎症性サイトカインの変化

	運動トレーニング群			コントロール群		
	プログラム前	プログラム後	p値	プログラム前	プログラム後	p値
Total-Ad (μg/ml)	3.08 ± 1.31	3.54 ± 1.44	<0.01	3.48 ± 0.98	3.22 ± 1.12	NS
HMW-Ad (μg/ml)	1.17 ± 0.87	1.34 ± 1.02	<0.05	1.22 ± 0.59	1.25 ± 0.71	NS
Leptin (ng/ml)	5.9 ± 2.8	3.3 ± 1.9	<0.01	6.0 ± 2.8	5.5 ± 2.9	NS
Resistin (ng/ml)	9.1 ± 3.9	7.8 ± 3.4	<0.01	7.5 ± 5.3	6.4 ± 2.6	NS
Visfatin (ng/ml)	32.1 ± 14.1	23.5 ± 13.7	<0.01	33.7 ± 9.9	26.2 ± 13.5	NS
RBP4 (μg/ml)	71.2 ± 27.7	59.5 ± 19.6	0.01	56.9 ± 14.9	54.9 ± 11.4	0.10
CRP (mg/dl)	919 ± 952	513 ± 547	0.02	864 ± 502	691 ± 412	NS
TNF-α (mg/dl)	1.77 ± 1.27	1.07 ± 0.51	<0.01	0.98 ± 0.24	0.89 ± 0.23	NS
IL-6 (mg/dl)	1.84 ± 1.27	1.55 ± 1.04	0.08	2.61 ± 0.65	2.18 ± 0.64	NS

mean ± SD

(3) 運動プログラム実施による内臓脂肪面積の変化と血中アディポサイトカインの変化

各アディポサイトカインの変化と内臓脂肪面積の変化との関係を表6に示した。VFAの変化とTotal-Ad及びHMW-Adの変化との間には有意な負の相関関係が認められたが、その他のアディポサイトカインの減少と内

臓脂肪面積の変化の間には有意な相関関係は認められなかった。

表6 運動プログラム前後の内臓脂肪面積の変化と血中アディポサイトカインの変化との関係

	Δ内臓脂肪面積	
	R	p
ΔTotal-Ad	-0.374	0.050
ΔHMW-Ad	-0.370	0.048
ΔLeptin	0.188	0.319
ΔResistin	0.171	0.365
ΔVisfatin	0.204	0.280
ΔRBP4	0.199	0.291

(4) 血中アディポサイトカインと炎症性サイトカインの関係

今回実施した運動プログラムによってVFAが有意に減少したことから、VFAの変化とTotal-AdおよびHMW-Adの変化との関係を検討した結果、有意な負の相関が認められた(図3)。

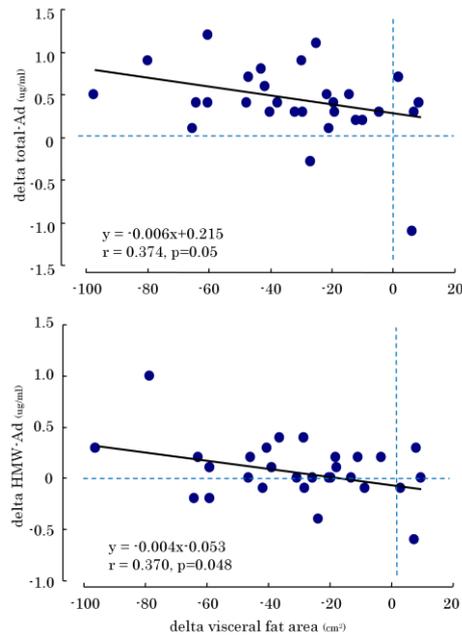


図3 運動プログラム前後の内臓脂肪面積の変化と血中総アディポネクチン及び高分子量アディポネクチン濃度の変化

さらにTNF-αの変化とTotal-Adの変化の間には、有意な負の相関関係が認められた(図4)。しかしAd以外のアディポサイトカインの変化とVFAの変化の間には相関関係は認められなかった。インスリン抵抗性と関連があるとされているレジスチン、ビスファチン、RBP4の変化とHOMA-Rの変化との間にも相関関係は認められなかった。

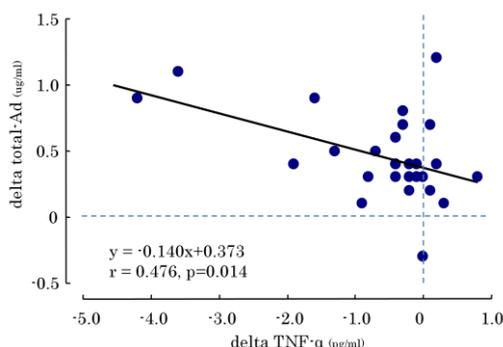


図4 運動プログラム前後の TNF- α 濃度の変化と血中総アディポネクチン濃度の変化

【考察】

本研究の目的は、運動習慣を続けて内臓脂肪を減少させた際に、血中のアディポサイトカインがどのように変化するか、さらに動脈硬化度を反映する指標である脈波伝播速度 (pulse wave velocity : PWV)、また2型糖尿病の発症と密接に関連するインスリン抵抗性を反映する指標として HOMA-R など、動脈硬化・糖尿病の代替エンドポイント (surrogate endpoint) に対し、各アディポサイトカインがどのように関与するかについて検討を行うことであった。

第一段階として内臓脂肪を効果的に減少させる運動プログラムを構築した。運動施設における基本運動プログラムと日常生活における身体活動量を増やすため身体活動量計を用いる指導との併用によって、体脂肪及び内臓脂肪減少させるのに効果が高い運動プログラムを構築し検証した。その結果有効性を確認した。

第二段階では、構築した運動プログラム (週2回以上運動施設での運動トレーニングおよび日常生活での身体活動を増やすことを16週間継続) にて介入試験を実施した。その結果運動トレーニング前後で体組成および内臓脂肪面積、メタボリックシンドロームの診断基準項目に有意な改善が認められた。血中アディポサイトカインのうち、Total-Ad, アディポネクチン作用が強いとされている HMW-Ad は有意な増加を示し、レプチン, レジスチン, ビスファチン, RBP4 は有意な減少を示した。炎症マーカーである TNF- α , CRP, IL-6 も有意な改善を示した。この結果から、運動が血中アディポサイトカインの改善に対して有効であることが認められた。さらに血中アディポサイトカインの変化と内臓脂肪の減少との間に関連があるかどうかについて検討した。Total-Ad および HMW-Ad の変化と内臓脂肪面積の変化との間に有意な負の相関関係が認められた。この結果から内臓脂肪が減少した対象者ほどアディポネクチンが増加することが示唆された。内臓脂肪の減少と脂肪組織での炎症に深

くかかわる TNF- α の変化との関連を検討したところ相関関係は認められなかった。この理由としては TNF- α の生成が内臓脂肪組織のみではないので、他の組織に由来するものが影響した可能性が考えられる。一方、内臓脂肪での炎症に関わる TNF- α の変化と Total-Ad の変化の間には有意な負の相関関係が認められた。メタボリックシンドロームの状態は内臓脂肪の増加や脂肪細胞の肥大化が起こり、肥大した脂肪細胞ではケモカインである MCP-1 が増加し、マクロファージを集積させ脂肪組織の炎症を引き起こし、炎症性サイトカインの発現や血中レベルの上昇をもたらしている状態といえる。さらにメタボリックシンドロームにおいてアディポネクチンが低値を示す理由として、TNF- α の産生増大が関与しているとされている。TNF- α はアディポネクチンの発現を転写レベルで抑制するといわれ、これによって血中アディポネクチン濃度を低下させるものと考えられる。今回、16週間の運動介入によって内臓脂肪の減少が認められ、内臓脂肪組織の慢性的な炎症が改善することによって、炎症性サイトカイン、特に TNF- α の産生が減少して、アディポネクチンの増加がもたらされたという可能性が示唆された。

アディポネクチン以外のアディポサイトカインも運動トレーニング群において有意な改善が認められた。しかし内臓脂肪面積の改善や炎症性サイトカインの改善、インスリン抵抗性改善との間に関連を見出すことができなかった。これまで動物における研究においてこれらの関連は数多く報告されているが、ヒトにおける運動介入研究においては明らかにされていない。今回この部分を明らかにすることを目的としたが、今回用いたパラメータでは明確な結果を得ることはできなかった。今後さらにこの点に関し、ヒト研究で応用できる評価項目にて検討を継続していく予定である。

動脈硬化度の指標である PWV およびインスリン抵抗性の指標である HOMA-R に対しても各種アディポサイトカインとの関係を見出すことができなかった。PWV は今回の運動プログラムで有意な変化は認められなかった。この理由としては、対象者の PWV 値が基準値内であり、また動脈硬化度の悪化が認められない対象者であったことが挙げられる。さらに HOMA-R は運動プログラム後に有意な改善が認められたものの、HOMA-R も対象者の大多数が基準値内であったことから、今回の対象者はメタボリックシンドロームが起因する動脈硬化やインスリン抵抗性が進んでいなかったことが、血中アディポサイトカインの変化との関係が認められなかった一つの理由と考えられる。

以上より、運動はメタボリックシンドロ

ムを改善し、血中アディポサイトカインに対しても改善をもたらす有効な手段であることを確認した。アディポネクチンに関して運動による改善のメカニズムの一端を明らかにすることができたが、その他のアディポサイトカインの改善のメカニズムとその意義についてはさらなる検討が必要であろう。

5. 主な発表論文等

〔学会発表〕(計4件)

1) 川合ゆかり, 高波嘉一, 青井渉, 谷村祐子, 市川寛, 河田繁治, 木村穰, 吉川敏一 メタボリックシンドロームに対する運動療法が内臓脂肪と血中アディポネクチン濃度に及ぼす影響. 第64回日本体力医学会大会 2009年9月20日 新潟

2) 川合ゆかり, 高波嘉一, 八島愛, 市川寛, 青井渉, 河田繁治, 木村穰, 吉川敏一 メタボリックシンドローム改善策としての運動および低カロリー食併用効果について. 第28回臨床運動療法研究会 2009年8月1日 京都

3) 川合ゆかり, 高波嘉一, 市川寛, 青井渉, 谷村祐子, 河田繁治, 木村穰, 吉川敏一 メタボリックシンドロームに対する運動療法がアディポネクチンと炎症性サイトカインに及ぼす影響. 第65回日本体力医学会大会 2010年9月16日 千葉

4) 川合ゆかり, 高波嘉一, 青井渉, 谷村祐子, 市川寛, 河田繁治, 木村穰, 吉川敏一 メタボリックシンドロームに対する運動療法がアディポサイトカインに及ぼす影響. 第30回臨床運動療法研究会 2011年8月27日 神奈川

6. 研究組織

(1) 研究代表者

川合ゆかり (KAWAI YUKARI)

(財)ルイ・パストゥール医学研究センター・基礎研究部・室長

研究者番号: 80530253

(2) 研究分担者

高波嘉一 (TAKANAMI YOSHIKAZU)

大妻女子大学・家政学部・教授

研究者番号: 40206777